LE RECOVERY KERNEL

Série de références en neurosciences.

ΔFosB

LA MOLÉCULE DE L'HABITUDE.

Mécanisme, génétique, tests et délai d'élimination — Deuxième édition.

⚠ RESSOURCE D'ÉDUCATION ET DE RÉDUCTION DES RISQUES — NE CONSTITUE PAS UN CONSEIL MÉDICAL OU DE TESTS GÉNÉTIQUES.

Crise : appelez le 112 ou envoyez un SMS au 3114.

Une note avant de commencer.

Ceci est la deuxième édition de ce guide, enrichie d'un mécanisme moléculaire plus précis, de la véritable génétique expérimentale derrière la stabilité de ΔFosB (par opposition à la génétique des panels génétiques commerciaux que la plupart des gens peuvent réellement tester), d'une section sur ce que les tests de l'ADN et de l'épigénétique peuvent et ne peuvent pas vous dire actuellement, et de deux questions qui se posent constamment dans les communautés de rétablissement : pourquoi l'utilisation de plusieurs substances semble rendre le retour à l'état normal beaucoup plus difficile, et pourquoi la rechute après une pause délibérée revient si souvent à pleine force presque immédiatement.

Les mêmes règles que pour la première édition s'appliquent : ΔFosB n'a jamais été mesuré directement dans le cerveau humain vivant. Tout ce que l'on sait de son accumulation et de sa dégradation provient d'études sur des rongeurs, d'expériences de manipulation génétique par vecteurs viraux et d'un nombre limité d'études sur des tissus humains prélevés après le décès. Les délais indiqués pour les humains sont des extrapolations, clairement étiquetés comme tels. Lorsque cette édition est plus précise que la précédente, c'est parce que la science sous-jacente est réellement plus spécifique, et non parce que l'incertitude a disparu.

Clé de preuves.

Les mêmes niveaux de preuve utilisés dans l'ensemble du compendium Recovery Kernel s'appliquent ici :

- ÉTABLI — preuves solides, répétées et un consensus (généralement un consensus de modèles animaux pour ΔFosB en particulier ; un consensus humain est indiqué lorsque cela est le cas).
- PROBABLE : données mécanistiques ou observationnelles cohérentes pointant dans la même direction.
- ÉMERGENT — plausible, à un stade précoce, pas encore un consensus.
- EXPÉRIENCE DE L'AUTEUR/DU SYSTÈME — un modèle utilisé dans la synthèse de ce cadre ; à considérer comme une hypothèse, et non comme un fait.
- CONTROVERSIAL/MIXED — désaccord actif dans la littérature.
- NON ÉTABLI — inclus parce que les gens demandent, mais il n'existe pas encore de base de preuves réelle.

1. Qu'est-ce que ΔFosB est réellement — le mécanisme, en détail.

[ÉTABLI] (modèles animaux ; cette voie spécifique est bien caractérisée dans la littérature scientifique sur la neurobiologie de la dépendance, associée au groupe d'Eric Nestler).

ΔFosB est un variant d'épissage tronqué du gène FOSB, et il fonctionne comme un facteur de transcription, c'est-à-dire une protéine qui active ou désactive d'autres gènes, et il est concentré dans le noyau accumbens, le striatum dorsal et le gyrus dentelé de l'hippocampe. La raison pour laquelle il s'accumule au lieu de se réinitialiser après chaque exposition est due à deux événements biochimiques séquentiels :

- Le "splicing" supprime la porte de sortie. Sous une stimulation répétée, une cascade de signalisation (impliquant l'activation du récepteur de la dopamine D1, la voie Activin/ALK4 et un complexe protéique SMAD3-PCBP1) provoque un "splicing" différent de l'ARN pré-messager de FOSB par rapport à ce qui se produirait normalement. La protéine ΔFosB résultante ne possède pas la région C-terminale que la protéine FosB complète utilise pour signaler sa destruction rapide par le système ubiquitine-protéasome. Sans cette région, la protéine ΔFosB dure déjà plus longtemps que sa protéine parente, mais elle reste modérément vulnérable à la dégradation à ce stade.
- La phosphorylation bloque l'accès. La kinase Casein Kinase 2 (CK2), une enzyme constitutive dans les neurones, ajoute un groupe phosphate à un résidu spécifique — la sérine 27 — près de l'extrémité avant de la protéine ΔFosB. Cela modifie suffisamment la forme de la protéine pour la protéger de la plupart des autres voies qui, autrement, la dégraderaient. Cette forme phosphorylée est l'isoforme stable de 35 à 37 kDa qui s'accumule réellement avec une exposition répétée à la drogue et persiste longtemps après qu'une seule exposition aurait dû la faire disparaître.

Le tableau des isoformes ci-dessous explique les différences pratiques que cela implique.

Isoforme.	Masse approximative.	Qu'est-ce qui explique cela ?	Voie de dégradation.	Persistance.
Full-length FosB.	~50 kDa	Conserve les deux domaines de dégradation C-terminaux.	Ciblage direct de l'ubiquitine-protéasome des régions dégradables C-terminales.	Transitoire — heures.
ΔFosB non phosphorylée.	~33 kDa	L'épissage alternatif au niveau de la jonction exon-4/intron-4 élimine les régions instables en C-terminal, mais la sérine 27 reste exposée.	Dégradation protéasomale via la région N-terminale exposée.	Modéré — quelques heures à environ une journée.
Phosphorylée ("stable") ΔFosB.	~35–37 kDa	La kinase Casein Kinase 2 (CK2) phosphoryle la sérine 27, ce qui modifie suffisamment la forme de la protéine pour bloquer les voies de dégradation restantes.	Résistant à la dégradation par le protéasome tout en étant phosphorylé.	Persistant — s'accumule sur plusieurs semaines d'exposition répétée, et reste détectable pendant des semaines, voire quelques mois, après l'arrêt de l'exposition, selon les études

Isoforme.	Masse approximative.	Qu'est-ce qui explique cela ?	Voie de dégradation.	Persistance.
				sur les rongeurs.

En résumé : ΔFosB n'accumule pas parce qu'il en est continuellement produit davantage — la transcription de l'ARNm diminue en fait assez rapidement une fois l'exposition au médicament terminée. Il s'accumule parce que, une fois phosphorylé, il cesse d'être éliminé à un rythme normal. La récupération, au niveau moléculaire, est en grande partie une question d'attente, le temps qu'une protéine spécifiquement conçue pour résister à l'élimination rapide se dégrade.

2. Induction de ΔFosB dans le noyau de la récupération pour la liste des substances.

"L'induction relative" évalue la puissance dopaminergique, la rapidité d'apparition et la fréquence typique de réadministration, les trois variables que la littérature scientifique sur les animaux associe de manière constante à la quantité de ΔFosB qui s'accumule.

Substance / Comportement	Mécanisme principal alimentant ΔFosB.	Induction relative.	Preuves.
Alcool.	Des pics répétés de GABA/glutamate et de dopamine dus à une consommation selon un schéma de "binge".	Modéré à élevé (en fonction de la dose/du schéma).	ÉTABLI (animal)
Cocaine.	Blocage direct des récepteurs de la dopamine ; pics de dopamine importants et rapides.	Élevé.	ÉTABLI (animal)
Crack cocaïne.	Même mécanisme que la cocaïne, administrée en environ 8 secondes par inhalation.	Très élevé — l'apparition la plus rapide entraîne une induction la plus rapide.	ÉTABLI (animal)
Méthamphétamine.	DAT/NET inverse – libération de dopamine, et non seulement blocage de la recapture.	Très élevé.	ÉTABLI (animal)
MDMA	Libération massive de sérotonine + libération modérée de dopamine.	Modéré (la neurotoxicité sérotoninergique limite la fréquence des doses).	PROBABLE
Nicotine.	Désensibilisation des récepteurs nicotiniques entraînant une prise fréquente (10 à 20 fois par jour).	La fréquence élevée compense la faible puissance par dose.	ÉTABLI (animal)
Héroïne / opioïdes prescrits.	Activation des récepteurs μ-opioïdes, entraînant une désinhibition des neurones dopaminergiques du VTA.	Modéré à élevé.	ÉTABLI (animal)

Substance / Comportement	Mécanisme principal alimentant ΔFosB.	Induction relative.	Preuves.
Fentanyl.	Même voie que l'héroïne, puissance beaucoup plus élevée et délai d'action plus rapide.	Élevé.	PROBABLE
Benzodiazépines.	Potentiation du GABA-A ; désinhibition indirecte de la dopamine.	Faible à modéré.	ÉMERGENT.
Cannabis (THC)	L'activation des récepteurs CB1 désinhibe les neurones dopaminergiques du VTA.	Faible à modéré.	ÉMERGENT.
Kétamine.	Antagonisme des récepteurs NMDA ; effets dopaminergiques moins directs que les stimulants.	Faible à modéré.	ÉMERGENT.
GHB	Agonisme GABA-B ; effets indirects et biphasiques sur la dopamine.	Faible à modéré.	ÉMERGENT.
Kratom.	Agonisme partiel mixte des récepteurs mu-opioïdes à des doses plus élevées.	Faible à modéré (en fonction de la dose).	ÉMERGENT.
Mépédrone (4-MMC)	Substance combinant les propriétés de DAT, NET et SERT, similaire à la cocaïne mais à action plus courte.	Élevée — une demi-vie courte entraîne des administrations fréquentes.	ÉMERGENT.
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	Structurellement proche de la méphédrone ; libérateur sélectif puissant du SERT avec une activité DAT plus faible.	Modéré à élevé — moins d'effet stimulant sur la dopamine que la méthédrone, mais la fréquence de prise doit être similaire.	EXPÉRIENCE DE L'UTILISATEUR/DU SYSTÈME — inférée à partir de la classe des cathinones, aucune étude dédiée.
Jeux d'argent / jeux vidéo / autres comportements addictifs.	Même circuit de récompense, activé par un renforcement à rapport variable plutôt que par une molécule.	Modéré à élevé, avec une fréquence d'engagement élevée.	ÉTABLI (paradigmes animaliers, récompenses naturelles).
Aliments hyperpalatables / sucre.	La consommation intermittente de grandes quantités d'aliments riches en sucre et en matières grasses présente la même signature de ΔFosB dans le noyau accumbens que les études sur les drogues.	Modéré.	PROBABLE

La méthédrone n'a jamais fait l'objet d'une étude ΔFosB dédiée ; son inclusion est déduite de sa classe de cathinone, et non de preuves directes.

3. Délais de démantèlement — Ce que les données montrent réellement.

Aucun délai d'apparition de ΔFosB n'a jamais été directement mesuré chez une personne vivante. Chaque durée indiquée ci-dessous provient de tissus cérébraux d'animaux ou d'un petit nombre d'études post-mortem sur des humains. Considérez ces informations comme une carte de la biologie sous-jacente, et non comme un compte à rebours personnel.

Phase.	Qu'est-ce qui se passe au niveau moléculaire ?	Durée approximative.	Preuves.
Pic d'activité aiguë.	La ΔFosB non phosphorylée apparaît après une seule exposition ; elle est de courte durée et est largement éliminée.	Quelques heures à environ une journée.	ÉTABLI (animal)
Stabilisation.	L'exposition répétée produit une ΔFosB phosphorylée par CK2, dépourvue de degron, qui résiste à la dégradation par le protéasome et persiste.	Se développe sur plusieurs jours ou semaines d'utilisation répétée.	ÉTABLI (animal)
Accumulation maximale.	L'exposition répétée et continue permet d'augmenter plus rapidement le stock stable que ce que la dégradation peut enlever.	Environ 2 à 4 semaines d'utilisation répétée et continue ; la durée dépend de la dose et de la fréquence.	PROBABLE (animal, dose-dépendant)
Arrêt de l'ARNm après la dernière utilisation.	Les nouvelles transcriptions de FOSB diminuent d'environ un jour après l'arrêt — aucune nouvelle protéine n'est produite.	~24–48 heures	PROBABLE (animal)
Déclin des protéines.	La ΔFosB stable préexistante se dégrade lentement dans le noyau accumbens et le striatum, même si la transcription est terminée.	Quelques semaines à quelques mois dans les études sur les rongeurs ; détectable dans les tissus humains post-mortem quelques jours après la mort, ce qui reflète une réelle stabilité structurelle.	PROBABLE (animal + examen post-mortem limité chez l'humain)
Persistance structurale / chromatinique.	Les changements de densité des épines dendritiques et la remodelation de la chromatine (voir la section 4) persistent plus longtemps que la protéine elle-même.	Peut s'étendre sur plusieurs mois au-delà de la ΔFosB mesurable dans les modèles animaux.	ÉMERGENT.

La réalité pratique : la diminution la plus importante de la protéine ΔFosB se produit probablement au cours des premières semaines après l'arrêt d'une substance. Mais — et c'est là que la plupart des explications laissent des choses de côté — l'élimination de la protéine

n'est pas la même chose que le réajustement du circuit. Cette distinction est le sujet de la prochaine section, et elle est plus importante que presque tout le reste dans ce guide.

4. Chromatine qui survit à la protéine.

[ÉTABLI] (modèles animaux)

Pendant qu'il est actif, ΔFosB ne se limite pas au noyau ; il recrute des machineries de remodelage de la chromatine vers des gènes spécifiques, et ces machineries laissent des marques qui persistent même après la disparition de ΔFosB.

- Au niveau des gènes, il réprime, par exemple, le gène c-fos. ΔFosB se lie aux sites AP-1 sur le promoteur et recrute l'histone désacétylase 1 (HDAC1). HDAC1 élimine les groupes acétyles des queues d'histones voisines (H3K9), ce qui compacte cette portion d'ADN en hétérochromatine. Le gène devient plus difficile à activer, ce qui entraîne une désensibilisation qui persiste même après que la protéine ΔFosB a disparu.
- Au niveau des gènes, il active notamment CDK5, la sous-unité GluA2 (GRIA2) du récepteur AMPA et ARC. ΔFosB recrute BRG1, la sous-unité motrice centrale du complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF. BRG1 ouvre la chromatine à ces loci, et le résultat en aval comprend une augmentation mesurable de la densité des épines dendritiques sur les neurones impliqués dans le circuit de la récompense.

Voici l'explication mécanistique de ce que les personnes en rétablissement savent déjà par expérience : l'habitude ne disparaît pas simplement parce que l'envie aiguë a diminué et que la protéine qui la provoque s'est, en principe, dégradée. Le circuit a été physiquement remodelé : plus de synapses, une expression différente des récepteurs, un paysage chromatinien différent au niveau de gènes spécifiques, et ce remodelage est la partie lente et prolongée du "retour à la normale". C'est également l'explication directe des sections 8 et 10 ci-dessous.

5. Stabilisants — Ce qui reste stable par rapport à ce qui fluctue.

Tout ce qui est décrit dans la section 2 favorise l'accumulation de ΔFosB grâce à une signalisation pulsatile, c'est-à-dire une augmentation et une diminution rapides de l'activation des récepteurs, répétées. Les "stabilisateurs", dans le sens utilisé ici, sont les médicaments et les cofacteurs nutritionnels qui évitent ce schéma de pic et de creux, soit par leur conception même, soit en soutenant l'environnement biochimique environnant sans interférer directement avec la voie d'induction. Aucune de ces catégories n'inverse l'accumulation existante de ΔFosB ; rien dans ce guide ne le fait plus rapidement que le temps. Ce qu'ils peuvent raisonnablement faire, c'est éviter d'en augmenter la quantité, ou empêcher les systèmes adjacents (synthèse de la dopamine/du GABA, fonction enzymatique dépendante de la méthylation) de devenir une source de stress supplémentaire pendant la récupération.

Médicaments psychiatriques — Quels sont les chevauchements avec la voie ΔFosB, et lesquels n'en ont pas ?

Il est vrai qu'il existe des similitudes entre les mécanismes d'action de certains médicaments psychiatriques et les substances mentionnées dans le tableau de la section 2, et la réponse est souvent nuancée, se situant sur un spectre plutôt que d'être un simple "oui" ou "non".

Classe de médicaments.	Même mécanisme que.	ΔFosB Relevance.	Preuves.
Antipsychotiques (en particulier les bloqueurs D2 de première génération, par exemple la halopéridol).	Ce n'est pas une substance de la section 2, mais une stimulation chronique des récepteurs D2 entraîne ses propres adaptations striatales.	Le traitement chronique induit des complexes AP-1 stables, similaires à ΔFosB, dans le striatum, selon des études sur des rongeurs. Ces complexes sont impliqués dans le développement de la dyskinésie tardive, une adaptation à long terme distincte mais apparentée.	PROBABLE (animal)
Médicaments stimulants (méthylphénidate, sels d'amphétamine).	Même mécanisme DAT/NET que la méthamphétamine illicite (Section 2).	Inducteur mécaniquement plausible, mais les doses thérapeutiques (constantes, souvent à libération prolongée, une fois par jour) évitent les pics marqués et pulsátiles qui semblent être les principaux moteurs de l'induction. Le risque réel est vraisemblablement beaucoup plus faible que dans le cas d'une utilisation illicite, mais il n'est pas nul.	MÉCANISME ÉMERGENT, degré d'incertitude non précisé.
Thérapie par agonistes opioïdes (méthadone, buprénorphine).	Même récepteur opioïde mu que l'héroïne (Section 2).	La signification clinique littérale de "stabilisateur" est la suivante : une longue demi-vie et un dosage en état stationnaire sont spécifiquement conçus pour éviter les fluctuations entre les pics et les creux qui sont censées favoriser une forte induction. C'est une raison réelle pour laquelle l'OAT (traitement substitutif par agonistes opioïdes) est une stratégie de stabilisation reconnue et basée sur des preuves, plutôt qu'une simple continuation du processus addictif.	PROBABLE — justification mécanistique, base clinique établie.
Benzodiazépines (prescrites, usage chronique).	Même mécanisme GABA-A, classé comme faible à modéré dans la section 2.	L'utilisation chronique entraîne une véritable dépendance physique et une interruption difficile, mais cela est plus classiquement expliqué par une diminution/une tolérance des récepteurs GABA-A que par une accumulation importante de ΔFosB spécifiquement.	ÉMERGENT.
ISRS / IRSN	Ne fait pas partie des substances de la section 2 — inhibition de la recapture de la sérotonine/noradrénaline.	Le traitement chronique par antidépresseurs induit effectivement une augmentation de ΔFosB dans les études animales, mais dans l'hippocampe et le cortex frontal, et non dans le noyau accumbens, dans une voie proposée pour soutenir la neuroplasticité thérapeutique. Cela est probablement plus proche de la voie "protectrice" induite par l'exercice (Section 12) que de la voie de l'addiction. Un syndrome de sevrage réel existe, mais il est	ÉMERGENT (induction) ; ÉTABLI (syndrome de sevrage existant, mécanisme différent).

Classe de médicaments.	Même mécanisme que.	ΔFosB Relevance.	Preuves.
		dû à des mécanismes d'adaptation des récepteurs qui ne sont pas liés à l'augmentation de ΔFosB dans le noyau accumbens.	

Aucune de ces raisons ne justifie l'arrêt d'un médicament psychiatrique nécessaire, et ceci ne constitue pas un avis médical. Les antipsychotiques, les médicaments stimulants, la thérapie par agonistes opioïdes, les benzodiazépines et les antidépresseurs présentent tous des risques de sevrage réels et documentés de manière indépendante, certains étant médicalement graves, et ce, que ΔFosB soit impliqué ou non. Toute modification du traitement médicamenteux psychiatrique doit être effectuée sous la supervision du prescripteur qui le gère, de la même manière que l'arrêt brutal de l'alcool ou des benzodiazépines est considéré comme une décision médicale, et non comme une question de volonté, comme indiqué ailleurs dans ce guide.

Facteurs nutritionnels.

Aucun des trois nutriments suivants n'a été étudié directement sur ΔFosB. Chacun a un rôle réel et documenté séparément dans le contexte biochimique sur lequel ce guide porte, à savoir la synthèse de la dopamine/du GABA, et la suffisance des cofacteurs MTHFR/MAOA (Section 6, Niveau 4), sans pour autant être un stabilisateur avéré de ΔFosB.

Nutriment.	Rôle établi.	Lien plausible avec ΔFosB.
P5P (Pyridoxal-5'-Phosphate — forme active de la vitamine B6)	Cofacteur obligatoire pour l'AADC (convertit la L-DOPA en dopamine, le 5-HTP en sérotonine) et pour la glutamate décarboxylase (qui produit le GABA). L'état de la vitamine B6 est réellement un facteur limitant pour la capacité de synthèse de la dopamine et du GABA.	Une capacité accrue de synthèse de la dopamine pourrait potentiellement entraîner un signal plus important alimentant la cascade D1/PKA/CREB qui déclenche la transcription de FOSB (Section 6, Niveau 3) — une inférence basée sur une biochimie réelle, et non sur un effet mesuré. [ÉMERGENT, indirect]
R5P (Riboflavine-5'-phosphate — vitamine B2 active / FMN)	Cofacteur pour les enzymes flavoprotéiques, notamment le MTHFR (particulièrement pertinent pour les porteurs de l'allèle C677T, dont l'enzyme est plus thermosensible et dépendante du FAD) et la MAOA.	Deux étapes en amont de ΔFosB — le statut en riboflavine affecte le fonctionnement de MTHFR et de MAOA, et ces gènes ont déjà une pertinence indirecte et préliminaire par rapport à ΔFosB (Section 6, Niveau 4). [ÉMERGENT, indirect]
Glycinate de calcium.	Fournit de la glycine (neurotransmetteur inhibiteur et co-agoniste obligatoire du récepteur NMDA). L'entrée de calcium à travers les canaux NMDA et les canaux activés par la tension active la CaMKII.	CaMKII est une kinase différente de CK2, qui est ce qui phosphoryle réellement la sérine 27 de ΔFosB (Section 1) et qui est active de manière constitutive plutôt que principalement déclenchée par le calcium. Il n'existe aucun lien mécanistique crédible avec la stabilité spécifique de ΔFosB. [NON ÉTABLI]

La mise en place pratique : ces éléments soutiennent la fonction neurochimique générale, quel que soit le stade où se trouve une personne dans la chronologie de ΔFosB (voir la section 3) – non pas parce qu'ils ont été prouvés pour modifier cette chronologie, mais parce que les systèmes dopaminergiques, GABAergiques et les systèmes enzymatiques dépendants de la

méthylation sont importants en eux-mêmes, avec ou sans antécédents de consommation de substances.

6. Génétique et clairance — Quatre niveaux de preuves.

La génétique de l'élimination de ΔFosB se divise en quatre niveaux, du plus fort au plus faible en termes de preuves. Il est important de savoir à quel niveau se situe une affirmation, car les preuves les plus solides concernent des mutations que personne ne possède naturellement et qu'aucun test commercial ne recherche. En revanche, les gènes que les gens peuvent réellement tester se situent beaucoup plus loin du mécanisme.

Niveau 1 — Mutations directes et ciblées dans le gène FOSB lui-même.

C'est la preuve la plus solide dans l'ensemble du domaine, et elle provient de la délivrance génique par vecteur viral directement dans le noyau accumbens des rongeurs, et non de variations humaines naturelles.

Variant.	Ce que cela fait.	Effet sur l'élimination.	Preuves.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Une mutation ponctuelle échangeant la sérine contre l'alanine à la position 27 — la CK2 ne peut physiquement pas phosphoryler une alanine.	Empêche complètement la phosphorylation stabilisante ; dans des études utilisant des vecteurs viraux pour délivrer cette mutation au noyau accumbens, l'élimination de ΔFosB s'accélère considérablement et la sensibilisation comportementale à long terme est atténuée.	ÉTABLI (animal, modifié génétiquement)
FOSB Ser27Glu (S27E) — phosphomimétique.	Remplacer la sérine par l'acide glutamique, ce qui imite la charge négative qu'un groupe phosphate ajouterait — la protéine se comporte comme si elle était phosphorylée de manière permanente.	Reproduit la conformation stable sans nécessiter la protéine CK2. Maintient une stabilité prolongée et des effets comportementaux persistants.	ÉTABLI (animal, modifié génétiquement)
FOSB exon-4/intron-4 variants de site d'épissage.	Perturber le motif de liaison PCBP1/SMAD3 qui dirige l'épissage alternatif.	Les modifications favorisent la production de la protéine FosB complète, qui conserve la séquence degron et qui est rapidement éliminée. Moins de la protéine ΔFosB, moins stable, est produite.	PROBABLE (animal)

Niveau 2 — Gènes trans-agissant dans le système de modification.

Ces gènes codent pour les enzymes et les protéines des complexes de maturation de l'ARN qui agissent sur ΔFosB. Les variations naturelles humaines dans ces gènes sont vraisemblablement importantes, mais n'ont pas été directement testées par rapport aux niveaux de ΔFosB chez les humains ; seule une inférence basée sur le mécanisme a été possible.

Gène.	Fonction.	Effet sur l'élimination.	Preuves.
CSNK2A1 / CSNK2B (sous-	Encodez la kinase qui phosphoryle ΔFosB à Ser27.	Une activité CK2 réduite laisse ΔFosB dans son état non	PROBABLE (animal,

Gène.	Fonction.	Effet sur l'élimination.	Preuves.
unités catalytiques et régulatrices de CK2).		phosphorylé, plus vulnérable, ce qui pourrait entraîner une élimination plus rapide.	mécaniste)
PCBP1 / SMAD3	Formez le complexe nucléaire qui dirige l'événement d'épissage alternatif produisant ΔFosB en premier lieu.	Les variants entraînant une perte de fonction modifient la production de transcripts, favorisant la production de la forme complète de FosB, ce qui réduit la quantité de ΔFosB stable qui est produite.	PROBABLE (animal, mécaniste)
ACVR1B (récepteur ALK4)	Récepteur en amont du complexe d'épissage SMAD3/PCBP1, activé en aval de la signalisation dopaminergique D1.	Une signalisation altérée réduit le changement d'épissage vers ΔFosB, un levier amont du même cheminement.	ÉMERGENT (animal, mécanique)

Niveau 3 — Gènes du système des neurotransmetteurs en amont.

Ce sont des résultats réels d'associations génétiques chez l'homme, mais les études qui les ont produits ont mesuré la sévérité de la dépendance, le risque de rechute ou le tonus des catécholamines, et non ΔFosB lui-même. Le lien avec ΔFosB en particulier est une inférence raisonnable basée sur des données réelles, et non une découverte directe. Lisez la colonne "lien prétendu" avec un esprit critique :

Gène / Variant	Fonction.	Lien présumé avec ΔFosB.	Preuves — Lisez attentivement.
Polymorphismes du récepteur de la dopamine D1 (DRD1).	La signalisation D1 active la cascade transcriptionnelle PKA/CREB qui initie la transcription de FOSB.	Les variants à signal élevé sont proposés pour augmenter l'activité transcriptionnelle de base, ce qui fournit davantage de substrat à la voie d'accumulation.	ÉMERGENT — logique ascendante plausible, qui n'est pas directement mesurée par rapport aux niveaux de ΔFosB chez les humains.
CHRNB2 rs2072661	Une variante de 3' UTR dans un gène de sous-unité de récepteur nicotinique, associée dans des études humaines à la sévérité de la dépendance à la nicotine et au risque de rechute.	Il est proposé de moduler l'activité cholinergique sur la libération de dopamine mésolimbique, ce qui influencerait indirectement la synthèse de ΔFosB.	ÉMERGENT — les études humaines citées ont mesuré la sévérité de la dépendance et le risque de rechute, et non pas directement ΔFosB ; le lien avec ΔFosB est une inférence, et non une mesure.
DBH rs1541333	Une variante dans la dopamine bêta-hydroxylase, qui convertit la dopamine en noradrénaline.	Proposition de modifier l'équilibre dopamine/noradrénaline dans les circuits de récompense, ce qui altérerait le seuil d'induction de ΔFosB.	AVERTISSEMENT : l'étude sous-jacente a mesuré le tonus catécholaminergique et le phénotype de dépendance, et non directement ΔFosB.

Niveau 4 — Le panneau génétique commercial standard.

Ce sont les gènes qu'un test ADN grand public (données brutes de type 23andMe, ou le panel référencé ailleurs dans le compendium Recovery Kernel) rapportera de manière réaliste. Aucun d'entre eux n'est proche du mécanisme ; ils sont une, parfois deux, générations éloignés de tout ce qui touche directement ΔFosB.

Gène.	Ce qu'il fait réellement.	Lien vers l'élimination spécifique de ΔFosB.
COMT	Décompose la dopamine et la noradrénaline, principalement dans le cortex préfrontal. Val/Val = clairance rapide ; Met/Met = clairance lente.	Pas de données directes. Lien indirect plausible via le contraste du signal dopaminergique. [EXPÉRIENCE DE L'AUTEUR/DU SYSTÈME]
MTHFR	Régule le métabolisme du folate et la capacité de méthylation dans tout le corps.	Aucun lien démontré avec la dégradation spécifique de ΔFosB. [NON ÉTABLI]
OPRM1 (A118G)	Modifie l'affinité de liaison aux récepteurs mu-opioïdes.	Directement en amont de l'induction de la force liée aux opioïdes ; ne se mesure pas par rapport à l'élimination de ΔFosB elle-même. [ÉMERGENT]
GABRA2	Sous-unité du récepteur GABA-A ; associée au risque de dépendance à l'alcool.	Possible contributeur à la désinhibition dopaminergique induite par l'alcool. [ÉMERGENT]
FAAH (C385A)	Dégrade l'anandamide ; l'allèle A augmente le tonus endocannabinoïde de base.	Contributeur indirect possible à la sensibilité liée à la récompense associée au cannabis. [ÉMERGENT]
MAOA	Décompose la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline.	Contributeur indirect possible via la vitesse de clairance des monoamines. [EXPÉRIENCE DE L'AUTEUR/DU SYSTÈME]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Gène du transporteur de la sérotonine ; lié à la réactivité au stress dans de nombreuses études.	Aucune preuve reliant ce gène à la dynamique de ΔFosB. [NON ÉTABLI]
ALDH2	Métabolise l'acétaldéhyde issu de la dégradation de l'alcool ; une variante inactive provoque des rougeurs.	Affecte le schéma de consommation d'alcool, et non ΔFosB lui-même. [EXPÉRIENCE DE L'AUTEUR/DU SYSTÈME, indirect]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Les enzymes hépatiques qui éliminent la molécule médicamenteuse mère du sang.	Déterminez la vitesse à laquelle le médicament quitte le corps, et non la vitesse à laquelle ΔFosB quitte le cerveau. Effet indirect lié au schéma d'exposition uniquement. [EXPÉRIENCE DE L'AUTEUR/DU SYSTÈME, indirect]
HNMT	Métabolise l'histamine.	Aucun cheminement crédible vers ΔFosB ou les circuits de récompense. [NON ÉTABLI]

Il n'existe actuellement aucun test commercial unique qui puisse prédire le nombre de semaines qu'il faudra pour qu'un pool spécifique de ΔFosB se résorbe chez une personne donnée. Cela dit, il s'agit d'une constatation concernant ce qui est disponible sur le marché, et non d'une limite quant à ce qui est possible. Un protocole composite combinant le séquençage ciblé de FOSB et de ses modificateurs de niveau 2 (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), les données de méthylation à l'échelle du génome et le suivi longitudinal des biomarqueurs pendant une période d'abstinence surveillée pourrait, en principe, permettre à

une équipe de recherche de se rapprocher d'une estimation personnalisée de la résorption. Personne n'a encore publié ou validé commercialement cette chaîne de tests composite, car elle nécessite plusieurs systèmes de test distincts. En travaillant ensemble et en adoptant une approche longitudinale, et non un simple kit. Il s'agit d'un manque de ressources et de validation, et non d'une loi de la nature. Quelqu'un disposant du matériel, des fonds et de la persévérance nécessaires pourrait le créer.

7. Tests ADN et épigénétiques : ce que vous pouvez réellement obtenir aujourd'hui.

Standard Genotyping (SNP Arrays)

La génotypage des données brutes des consommateurs (comme ceux utilisés dans les rapports de type 23andMe, ou le panel utilisé ailleurs dans ce document) analyse un ensemble fixe de positions de nucléotides connues dans tout le génome, y compris les gènes de niveau 3 et de niveau 4 dans les tableaux ci-dessus. Il ne séquence pas le gène FOSB avec suffisamment de profondeur pour identifier des variants rares ou nouveaux, et il ne peut pas détecter les mutations de niveau 1 artificielles, qui n'existent pas naturellement chez les humains. Il est utile pour les gènes qu'il couvre ; il n'a jamais été conçu pour répondre à cette question spécifique.

Séquençage bisulfite de génome entier (WGBS).

[ÉMERGENT] tel qu'appliqué à cette question spécifique.

WGBS est une méthode de séquençage qui cartographie la méthylation de l'ADN, une couche de marquage épigénétique, sur l'ensemble du génome, plutôt que de simplement lire des variants génétiques fixes. Les versions à plus haute profondeur (souvent commercialisées sous le nom de "WGBS 30x", faisant référence à une couverture de séquençage moyenne de 30 fois) fournissent une carte de méthylation plus dense et plus fiable. Sequencing.com propose actuellement un produit WGBS-30x comme l'une des méthodes les moins coûteuses pour obtenir ce type de données de méthylation à l'échelle du génome pour les consommateurs, plutôt que par le biais d'un laboratoire central universitaire.

Les schémas de méthylation sont à la base de la recherche sur l'"horloge épigénétique" (estimation de l'âge biologique à partir de l'ADN sanguin), et l'exposition chronique aux substances est associée à des modifications de la méthylation détectables dans les études basées sur le sang.

Ce que cela ne peut actuellement pas vous indiquer : il n'existe pas de biomarqueur validé et publié qui permette de mesurer l'état de la chromatine spécifique à ΔFosB — le remodelage HDAC1/BRG1 décrit dans la section 4 — à partir d'un échantillon de sang ou de salive. Ce remodelage se produit dans les neurones du noyau accumbens, qui ne sont pas accessibles pour les tests chez une personne vivante.

Un résultat de WGBS (Whole Genome Bisulfite Sequencing) vous donne aujourd'hui des données intéressantes et réelles sur la méthylation à l'échelle du génome ; cela ne se traduit pas actuellement en... une évaluation individuelle de l'élimination de ΔFosB, aussi bonnes soient les données brutes.

WGBS peut être utile en tant que données brutes pour quelqu'un qui souhaite construire une image évolutive et à long terme de sa propre biologie, et c'est véritablement l'une des méthodes les moins coûteuses pour l'obtenir. Ne vous attendez pas, cependant, à ce que le rapport d'aujourd'hui vous donne un chiffre comme "nombre de semaines nécessaires pour

que votre ΔFosB disparaisse". Cette couche d'interprétation n'existe pas encore, pour personne, et ce, quel que soit le prix.

8. Utilisation de plusieurs substances et le plus difficile retour à la normale.

[EXPÉRIENCE DE L'AUTEUR/DU SYSTÈME] avec des données mécanistiques et des résultats cliniques à l'appui.

Les personnes qui se rétablissent d'une consommation de plusieurs substances signalent systématiquement le retour à la normale le plus lent et le plus difficile, par rapport à tous les autres dans le cadre du Recovery Kernel. Il existe une raison moléculaire plausible qui correspond à une réalité clinique bien documentée.

- L'induction convergente. Presque toutes les substances du tableau de la section 2 favorisent l'accumulation de ΔFosB par le même chemin final commun : la signalisation de la dopamine dans le noyau accumbens, même si elles y arrivent par différents récepteurs (blocage du DAT, activation des opioïdes μ, potentialisation du GABA-A, etc.). L'utilisation de plusieurs de ces substances pendant la même période ne crée pas des pools distincts et parallèles de ΔFosB ; elle stimule le même pool en accumulation depuis plusieurs directions à la fois, ce qui pourrait augmenter et accélérer l'accumulation plus que n'importe quelle substance seule.
- Remodelage de la chromatine en cascade. Différentes substances n'affectent pas nécessairement les mêmes gènes en aval de ΔFosB. Les stimulants, les opioïdes et l'alcool ont chacun leurs propres signatures documentées en aval dans la littérature sur la dépendance. La consommation de plusieurs substances entraîne vraisemblablement une plus grande modification de la chromatine (section 4) sur davantage de gènes et de circuits, ce qui représente un obstacle structurel plus important à surmonter, et non simplement une dose plus importante de la même substance.
- Résultat clinique documenté. Indépendamment du mécanisme moléculaire, la toxicomanie impliquant plusieurs substances est systématiquement associée à une moins bonne rétention en traitement, à des taux de rechute plus élevés et à un sevrage médicalement plus complexe que la toxicomanie impliquant une seule substance, selon la littérature clinique. Cette partie est plus étayée que le mécanisme spécifique de ΔFosB : il s'agit d'un résultat clinique bien établi, quel que soit le rôle exact des contributions moléculaires.

Aucun de ces éléments ne signifie que la guérison de la polytoxicomanie est une cause perdue. Le cadre Recovery Kernel existe spécifiquement pour les cas les plus difficiles. Cela signifie que les délais établis pour une seule substance (y compris ceux de la section 3) doivent être considérés comme un minimum, et non comme un maximum, pour une personne dont la consommation implique plus d'une classe de drogues.

Étude de cas : La trinité du chemsex (méthamphétamine, cathinones, GHB)

L'usage de drogues lié au "chemsex" — le plus souvent de méthamphétamine, d'une cathinone comme la méphédrone ("cat"), et de GHB/GBL, parfois avec de l'MDMA ou de la kétamine ajoutés — est systématiquement décrit par les personnes qui l'utilisent et par les services de traitement comme étant particulièrement difficile à arrêter. L'explication moléculaire dans ce guide en révèle une partie significative, bien que pas la totalité.

Médicament.	ΔFosB Induction (section 2)	Rôle dans la Trinité.
Méthamphétamine.	Très élevé.	Le principal facteur dopaminergique de la combinaison est le suivant : l'inversion de l'action des transporteurs DAT/NET provoque une libération directe de dopamine, et non seulement un blocage de la recapture.
Mépédrone / cathinones ("cat")	Élevé.	Une demi-vie courte oblige à prendre des doses fréquemment au cours d'une session, ce qui est une cause majeure d'induction.
GHB / GBL	Faible à modéré.	Un contributeur mineur de ΔFosB en soi — sa pertinence pour cette combinaison relève d'un axe distinct de dépendance physique (voir l'avertissement ci-dessous), et non d'un circuit de récompense.

Individuellement, seulement deux des trois médicaments sont de puissants inducteurs de ΔFosB. Ce qui rend la combinaison disproportionnellement difficile, ce n'est pas que chaque composant maximise le même mécanisme, mais plutôt que plusieurs facteurs d'accumulation distincts, mentionnés précédemment dans ce guide, s'accumulent au cours de la même session :

- Induction dopaminergique convergente (Section 8) — la méthamphétamine et la méthédrone affectent simultanément des voies dopaminergiques qui se chevauchent, plutôt que de manière séquentielle.

[ÉTABLI] L'activité sexuelle elle-même est un inducteur indépendant de ΔFosB, et non seulement un contexte comportemental. Des études sur des animaux (Pitchers et al., 2010, du même groupe de recherche qui a établi le mécanisme central de ΔFosB) ont montré que l'expérience sexuelle seule entraîne l'accumulation de ΔFosB dans le noyau accumbens, le VTA et le cortex préfrontal, et, de manière notable, que l'expérience sexuelle sensibilise les animaux à la récompense induite par l'amphétamine. Les deux renforçateurs ne coexistent pas simplement ; il existe des preuves directes qu'ils potentialisent mutuellement leur effet sur la même voie moléculaire.

- La structure de la session élimine un facteur de protection que ce guide mentionne à plusieurs reprises. Les séances de chemsex durent souvent de nombreuses heures, voire plusieurs jours, avec des redosages répétés et un sommeil minimal. De plus, la section 12 souligne que les troubles du sommeil peuvent affecter le processus d'élimination. Structurellement, cela correspond à une accumulation des facteurs de risque décrits dans ce guide, qui se produisent simultanément et de manière répétée.

Le GHB/GBL présente un risque distinct et grave qui n'a rien à voir avec ΔFosB : une dépendance peut se développer en quelques semaines d'utilisation régulière, et le sevrage se produit par le même mécanisme GABA que l'alcool et les benzodiazépines. Il peut provoquer une délirium, des convulsions et des complications suffisamment graves pour nécessiter des soins intensifs. L'arrêt brutal d'une utilisation régulière de GHB/GBL, et sans surveillance médicale, est dangereux. Il s'agit de la même catégorie d'avertissement que celle avec laquelle commence le guide sur l'alcool : prenez-le très au sérieux.

Sur les résultats : la littérature clinique concernant l'utilisation de méthamphétamine associée au chemsex documente de manière indépendante des taux nettement plus élevés de dépression, d'anxiété, de SSPT (syndrome de stress post-traumatique) et de psychose par rapport à la population générale, et ces taux s'aggravent avec la sévérité de la dépendance. Les études de traitement de la GHB/GBL soulignent spécifiquement que la polysubstance et une consommation plus importante sont des facteurs prédictifs d'une mauvaise rétention au traitement. Cela est cohérent avec, mais n'est pas entièrement expliqué par, le mécanisme ΔFosB décrit dans ce guide ; certaines de ces observations sont basées sur des données psychiatriques et des résultats de traitement documentés de manière indépendante.

10. Les "jours de repos" en matière de drogues, les "recomptes" et pourquoi la rechute revient plus vite.

C'est l'une des sections les plus importantes de ce guide, car elle explique quelque chose que presque toutes les personnes en rétablissement ont vécu et que très peu de personnes ont vu expliqué : une interruption délibérée – une "pause de tolérance", un "mois sans", une tentative de réinitialisation – suivie d'une reprise de la consommation, et la dépendance revient à pleine puissance presque immédiatement. Pas progressivement, sur des semaines, comme la première fois. Elle revient, rapidement, comme si le temps ne s'était pas écoulé.

[PROBABLE] (basé sur le mécanisme de la chromatine établi dans la section 4, appliqué à la restauration — un paradigme bien établi dans la recherche sur la rechute chez les animaux).

Voici pourquoi cela se produit, en termes simples : une pause permet réellement à la protéine ΔFosB elle-même de se dégrader – cet aspect du rétablissement est réel, et c'est la partie que décrit la chronologie de la section 3. Mais la section 4 décrit quelque chose que la protéine laisse derrière elle lorsqu'elle disparaît : de la chromatine qui a été remodelée à des gènes spécifiques (réprimée au niveau de c-fos via HDAC1, ouverte au niveau de CDK5/GluA2/ARC via BRG1), et une augmentation physique de la densité des épines dendritiques sur les neurones du circuit de la récompense impliqués. Rien de cela ne revient au même rythme que la protéine. Le circuit n'est pas revenu à son architecture pré-addiction simplement parce que ΔFosB. elle-même s'est stabilisée ; il s'agit d'un circuit prêt à fonctionner, mais qui se trouve temporairement dans un état de repos.

Lorsque la consommation de drogues reprend, cela n'induit pas ΔFosB dans un circuit "naïf" comme cela s'est produit la toute première fois. Il s'agit plutôt de ré-induire ΔFosB sur un circuit qui possède déjà la densité des synapses, l'expression des récepteurs et l'accessibilité de la chromatine, éléments qui étaient en place auparavant et qui n'ont jamais été complètement démantelés. Reconstruire un pool stable de ΔFosB sur un circuit "préparé" nécessite vraisemblablement beaucoup moins d'expositions répétées que lors de la première fois, car la plupart des travaux structurels en aval sont déjà effectués. Cela correspond au paradigme classique de "reprise induite par la drogue" dans la recherche sur la rechute chez les animaux, où une Une seule nouvelle exposition après une période d'abstinence permet de rétablir le comportement de recherche de drogue beaucoup plus rapidement que le temps nécessaire à son acquisition initiale — et c'est l'explication biologique la plus cohérente disponible pour le récit courant selon lequel "je suis retombé dedans immédiatement, au même niveau, et je ne pouvais pas expliquer pourquoi cela est revenu si vite".

L'implication pratique n'est pas que les pauses sont inutiles : la réduction du temps d'exposition reste importante, et toute diminution de l'accumulation totale de ΔFosB est une amélioration réelle et physique. L'implication est que la pause ne doit pas être planifiée ou considérée comme un retour à zéro. Le circuit "se souvient" de beaucoup plus que la protéine, et reprendre l'usage après une pause est biologiquement plus proche de reprendre une histoire à un point donné que de commencer une nouvelle histoire.

11. Sénescence cellulaire et neuroinflammation.

[ÉMERGENT] (modèles animaux ; un domaine plus récent et moins établi que les sections 1 à 4)

Le rôle de ΔFosB s'étend au-delà des circuits liés à la dépendance, touchant également le vieillissement cellulaire et la biologie du stress. En tant que composant du complexe de facteurs de transcription AP-1 (se liant principalement à JunD), il participe à des voies liées à la sénescence cellulaire, c'est-à-dire l'état dans lequel une cellule cesse de se diviser et adopte un profil fonctionnel distinct, souvent inflammatoire.

- Dans les neurones post-mitotiques, qui ne peuvent pas se diviser, le stress chronique ou l'excitotoxicité peuvent pousser les cellules dans un état apparenté appelé sénescence prématurée induite par le stress (SIPS). Une activité soutenue de ΔFosB, agissant en conjonction avec un facteur apparenté (EGR3), est associée à une expression accrue des gènes de réponse aux dommages de l'ADN (GADD45B/G) et de p21 (CDKN1A), ce qui, dans ce contexte, peut altérer la plasticité synaptique et réduire la neurogenèse hippocampique.
- Dans les cellules non neuronales — astrocytes et microglies — une activité soutenue de l'AP-1 est associée au Phénotype Sécrétoire Associé à la Sénescence (SASP) : cellules gliales sénescentes qui sécrètent des molécules de signalisation inflammatoires, ce qui peut propager une neuroinflammation de faible intensité aux cellules voisines. Une élévation chronique des hormones du stress (CRF, glucocorticoïdes) alimente vraisemblablement davantage cette boucle.
- La relation n'est pas uniformément néfaste : le contexte et la région du cerveau sont importants. Dans l'hypothalamus, l'expression de ΔFosB est associée à des effets métaboliques protecteurs chez les modèles animaux vieillissants (meilleure tolérance au glucose, moins de prise de poids liée à l'âge). Dans certaines études sur les crises et les modèles de la maladie d'Alzheimer, l'accumulation de ΔFosB dans l'hippocampe semble limiter la perte de cellules excitotoxiques, tout en altérant certaines fonctions de la mémoire : un véritable compromis, plutôt qu'un simple effet négatif.

Cette section est incluse pour être exhaustive et parce qu'il s'agit d'un domaine de recherche actif concernant la même molécule, non pas parce que cela modifie les sections sur le calendrier de rétablissement ci-dessus. Il s'agit d'un ensemble de travaux plus récent et moins établi que les mécanismes de l'addiction présentés dans les sections 1 et 4.

12. Ce qui aide réellement, et qui est étayé par la même littérature.

- L'abstinence durable : c'est le levier le plus important, et la seule chose qui permet de ralentir l'accumulation de substances plus vite qu'elles ne peuvent se dégrader.

[ÉTABLI] L'exercice volontaire induit également une variation de FosB dans le noyau accumbens, mais par un mécanisme différent de celui des drogues abusives, un mécanisme associé chez les animaux à la résilience et à une réduction de la recherche de drogues, plutôt qu'à un mécanisme maladaptatif. La même protéine, induite d'une manière différente, peut agir contre l'habitude plutôt que pour elle.

- Le sommeil — l'élimination par protéasome dépend largement d'un sommeil suffisant ; une restriction chronique du sommeil peut entraver la normalisation (ce n'est qu'une hypothèse, non prouvée).
- La réduction du stress : le stress chronique entraîne indépendamment une accumulation de ΔFosB via l'axe HPA, ce qui s'ajoute à l'accumulation induite par les substances.
- Le temps, de manière peu glamour : la phase de persistance structurelle des sections 3 et 4 dure de plusieurs semaines à plusieurs mois, et non pas quelques jours. S'attendre à ce qu'un délai de deux semaines soit la totalité de l'histoire crée un déclencheur de rechute évitable lorsque les envies réapparaissent plus tard pour des raisons purement biologiques. Et, selon la section 10, reprendre la consommation à ce stade réactive un circuit déjà sensibilisé, et non un circuit "naïf".

Note de clôture.

ΔFosB explique, mécaniquement, pourquoi une habitude peut continuer à exercer son influence sur quelqu'un longtemps après que les raisons d'arrêter soient parfaitement claires, et pourquoi une pause, aussi sincère soit-elle, n'est pas la même chose qu'un retour en arrière. Ce n'est pas la totalité du tableau, ce n'est pas actuellement testable chez une personne vivante avec la précision que les gens souhaiteraient, et aucun test sur le marché aujourd'hui ne peut donner une date de rétablissement personnelle. Utilisez-le comme le reste du cadre du Recovery Kernel vous demande d'utiliser chaque élément de la biologie, comme une couche honnête et évolutive dans un tableau plus large, et non en tant que verdict.

Lectures complémentaires dans cette série : Comment se remettre de l'alcool, Comment se remettre de la cocaïne, Comment se remettre du crack, et le Compendium complet des protocoles (Volume III - Addictions comportementales et pièges pharmacologiques, et Volume I - Phase de crise et bases biologiques).